

طراحی و اجرای الگوریتم فوروارد برای سامانه برش نگاری فلورسنت ملکولی در محیط‌های همگن با استفاده از توابع گرین

تکتم جهانفر^۱صدیقه مرچانه حجازی^۲امیرهمايون جعفری^۳هانیه محمدرضا^۴

چکیده

مقدمه: تصویربرداری مولکولی جهت بررسی تغییرات پاتولوژیک در اندازه سلولی و زیرسلولی استفاده می‌شود. این روش به‌طور گسترده جهت تشخیص و درمان بیماری‌های پوستی و عروقی به‌کار می‌رود. یکی از انواع تصویربرداری‌های ملکولی، روش برش‌نگاری فلورسنت ملکولی است که در آن ماده فلورسنت در محل ضایعه تزریق می‌شود سپس نمونه تحت تابش پرتوی لیزر قرار می‌گیرد و بافت هدف مبادرت به تابش پرتوی فلورسنت می‌نماید. شدت رسیده به سطح بافت با چرخش ۳۶۰ دوربین سی سی دی حول محور مرکزی نمونه ثبت می‌شود. هدف اصلی تصویربرداری نوری تعیین مکان تجمع ماده فلورسنت در بافت هدف برحسب شدت فلورسنت رسیده به سطح نمونه است. به‌همین‌منظور ابتدا شدت رسیده به سطح بافت توسط فرمول‌های ریاضی تحت عنوان مرحله فوروارد محاسبه می‌گردد. بنابراین هدف این مقاله نوشتن الگوریتم مرحله فوروارد برای روش برش‌نگاری فلورسنت ملکولی است.

روش بررسی: در این مطالعه چیدمان برش‌نگاری نوری جدید در هندسه استوانه‌ای طراحی و اجرا گردید. فانتوم معادل بافت ساخته‌شد و تحت تصویربرداری قرار گرفت تا شدت فلورسنت رسیده به سطح نمونه ثبت گردد. این شدت به‌عنوان داده مرجع محسوب شد. در مرحله بعد، الگوریتم فوروارد براساس تقریب دیفیوژن در محیط متلب نوشته شد. برای تعیین صحت عملکرد الگوریتم، نسبت سیگنال به نویز آن با نسبت سیگنال به نویز تصاویر تهیه‌شده مقایسه گردید. به‌علاوه شدت‌های مذکور از لحاظ همبستگی نیز مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج به‌دست‌آمده نشان دادند که نسبت سیگنال به نویز الگوریتم نوشته‌شده با نسبت سیگنال به نویز تصاویر به‌دست‌آمده اختلاف معنی‌داری نداشتند. همچنین همبستگی الگوریتم نوشته‌شده با روش مرجع بیش از ۰/۹۵ بود.

بحث و نتیجه‌گیری: در این مقاله الگوریتم فوروارد برای حل معادله دیفیوژن سه‌بعدی در محیط همگن استوانه‌ای نوشته‌شد. این الگوریتم با درجه همبستگی بیش از ۹۵ درصد به‌عنوان روش مناسب جهت تعیین محل ضایعه در بافت‌های نرم می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: مسئله Forward، تقریب دیفیوژن، توابع گرین، تقریب کیرشلف، تقریب بورن

^۱ کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۲ دانشیار، گروه فیزیک پزشکی و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۳ مرکز تحقیقات تصویربرداری سلولی و مولکولی، بیمارستان امام خمینی (ره)، تهران، ایران
^۴ استادیار، گروه فیزیک پزشکی و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: صدیقه مرچانه حجازی، تلفن ۰۲۱۶۶۵۸۱۵۰۵، پست الکترونیک: mhejazi@sina.tums.ac.ir

مقدمه

برش‌نگاری فلورسنت مولکولی به‌عنوان یک روش غیر تهاجمی برای مشاهده فرآیندها در اندازه سلولی و زیرسلولی به‌کار می‌رود. این روش به‌طور گسترده‌ای در تصویربرداری از حیوانات کوچک، تصویربرداری از گره‌های لنفاوی در حین جراحی، تشخیص بیماری‌های پوستی، بررسی عملکرد داخلی ارگان‌هایی مانند بافت پستان، مغز و شناخت توالی ژنی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱، ۲ و ۳]. در روش برش‌نگاری فلورسنت مولکولی (FMT)، بافت

توسط نانوذرات فلورسنت نشان‌دار می‌شود سپس نمونه تحت آزمایش توسط لیزر درخشان می‌شود، فلورسنت تحریک و شروع به تابش می‌کند. شدت پرتوی فلورسنت رسیده به سطح بافت با چرخش ۳۶۰ درجه آشکارساز حول محور مرکزی نمونه ثبت می‌گردد. مکان دقیق تجمع ماده فلورسنت در داخل بافت هدف توسط شدت فلورسنت رسیده به سطح بافت تعیین می‌گردد.

تعیین توزیع مکانی فلورسنت داخل ماده در دو مرحله فوروارد^۱ و مسئله معکوس انجام می‌شود. در مرحله فوروارد، نحوه توزیع

^۱Forward

در محاسبه نهایی، داتا^۴ و همکاران وی در سال ۲۰۰۸ از تقریب بورن استفاده کردند [۱۲ و ۱۳]. با مطالعات انجام شده تاکنون روش تحلیلی با استفاده از تقریب کیرششف و تقریب بورن برای سامانه برش‌نگاری فلورسنت ملکولی با هندسه استوانه‌ای مورد استفاده قرار نگرفته است.

بنابراین هدف این مقاله نوشتن مدل فوروارد برای سامانه برش‌نگاری فلورسنت ملکولی در محیط‌های همگن با استفاده از توابع گرین است. قابل ذکر است که این سامانه تصویربرداری با هندسه استوانه برای اولین بار در سطح کشور ساخته و طراحی شده است. به همین منظور در این مطالعه الگوریتمی برای حل مسئله فوروارد براساس استفاده از تقریب بورن در یک سیستم تصویربرداری FMT جدید در محیط متلب^۵ نوشته شد تا شدت فلورسنت بروی سطح فانتوم معادل بافت به دست آید سپس الگوریتم نوشته شده با روش تجربی به عنوان روش مرجع مقایسه شد. نتایج آماری نشانگر دقت بالای مدل نوشته شده است.

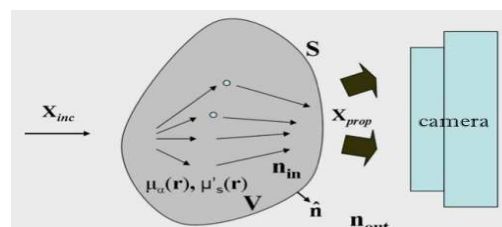
روش بررسی

سیستم تصویربرداری فلورسنت مولکولی برای اولین بار در ایران طراحی و ساخته شده است و برای حل مسئله فوروارد در این سیستم الگوریتمی برای مدل سازی انتقال پرتوی داخل بافت در محیط متلب نوشته شد.

• هندسه تعریف شده

سامانه تصویربرداری طراحی شده شامل سه لیزر با طول موج بین ۸۱۰-۴۹۷ نانومتر (DPSS, USA)، دوربین EMCCD (Andor, England) بسیار حساس است (شکل ۲). در این سیستم نمونه بروی تختی واقع در مرکز دستگاه قرار می گیرد و چپش اپتیکی سامانه حول این محور دوران می کند. (تصویربرداری در آزمایشگاه گروه اپتیک و لیزر مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی در پزشکی بیمارستان امام خمینی تهران انجام شد).

شدت پرتو یک منبع فلورسنت در سطح نمونه محاسبه می گردد. نتایج به دست آمده از این مرحله برای مرحله معکوس استفاده می شود و مکان و عمق ماده فلورسنت داخل نمونه محاسبه می گردد.



شکل ۱: ماده همگن با ضریب انعکاس n_{in} که توسط محیط غیر پراکنده با ضریب انعکاس n_{out} احاطه شده است. نور تحریکی و نشری به صورت X_{inc} و X_{prop} نمایش داده شده است.

نحوه انتشار پرتوی نوری از معادله انتقال تابش (RTE) به دست می آید و برای یک ماده با پراکندگی زیاد، مدل سازی انتشار پرتو با استفاده از معادله دیفیوژن بسیار موفقیت آمیز است [۱]. این معادله با روش‌های مختلفی از جمله روش تحلیلی براساس توابع گرین، روش عددی براساس روش المان محدود یا روش تفاوت محدود قابل حل است [۴]. روش تحلیلی برای تصویربرداری از محیط‌های همگن از سرعت اجرا و دقت خوبی برخوردار است [۵ و ۶]. در این صورت برای حل مسئله فوروارد^۱ از توابع گرین استفاده می شود [۷-۹]. منظور از تابع گرین پاسخی است که بافت در مقابل انتشار پرتوی داخل آن از خود نشان می دهد. فابریزو^۲ و گروه تحقیقاتی اش نحوه انتشار فوتون در یک سیستم دو و سه لایه‌ای را با استفاده از توابع گرین مدل سازی کردند. نتایج به دست آمده با مدل سازی مونت کارلو به عنوان روش مرجع کاملاً همخوانی داشت [۱۰]. در سال‌های اخیر تحقیقات گسترده‌ای به منظور تسهیل و تسریع در مدل سازی تحلیلی توسط ریپول^۳ و همکاران وی با استفاده از تقریب کیرششف صورت گرفته است [۱۱]. در نتایج این مقالات نشان داده شده است که کاربرد تقریب کیرششف برای هندسه‌های ساده مانند استوانه از دقت کافی برخوردار است. بدین ترتیب با توجه به مطالعات انجام شده استفاده از تقریب کیرششف در حل مسئله فوروارد بسیار مؤثر است.

قابل ذکر است که شدت رسیده به سطح بافت توسط آشکارساز دریافت می شود. این شدت به عواملی چون بهره پرتوی فلورسنت، بهره آشکارساز و سایر عوامل بستگی دارد. برای حذف این عوامل

^۴Dutta

^۵Matlab

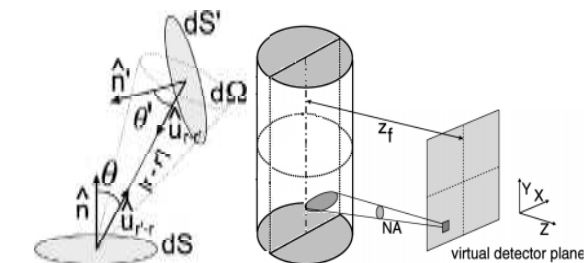
^۶Diode Pump Solid State

^۲Fabrizio

^۳Ripoll

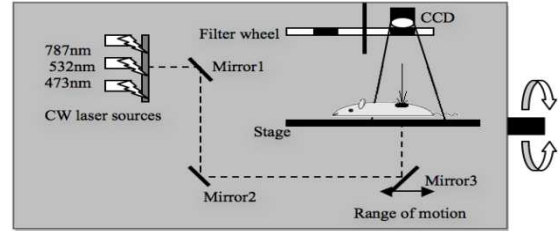
• الگوریتم فوروارد

الگوریتم فوروارد براساس اندازه‌گیری میزان شدت پرتو (U) در هر نقطه داخل ماده است. در ابتدا، حل معادله برای یک محیط همگن نامحدود فاقد مرز با محیط مجاور با استفاده از تابع گرین نوشته شد [۱۶ و ۳]. ابتدا تابع گرین تعیین شد تا توزیع مکانی شدت در هر نقطه داخل ماده همگن به دست آید [۱۷ و ۱۸]. استفاده از تئوری گرین در این مرحله باعث شد که مسئله از حالت سه‌بعدی به دوبعدی تبدیل و مسئله بسیار ساده‌تر شود [۱۹ و ۲۰]. ولی در حالت واقعی جسم دارای مرزی است که آن را از محیط دوم جدا می‌کند و برای مدل‌سازی صحیح باید اثر این سطح جداکننده بر انتشار نور لحاظ شود. اثر سطح براساس روش مرتبه Nام انعکاس از سطح انجام شد [۲۱]. با استفاده از این روش و باتوجه به پراکندگی و جذب پرتو در بافت تا دو مرحله انعکاس از سطح در نظر گرفته شد و متوسط شدت در یک ماده همگن محدود به دست آمد [۲۲]. برای ثبت شدت رسیده به سطح، آشکارساز بر روی نمونه تحت مطالعه، کانونی می‌شود و گویی سطح آشکارساز به صورت صفحه مجازی مماس بر سطح نمونه است و پرتوی فضای آزاد بین نمونه و این صفحه مجازی را طی می‌کند و ثبت می‌شود. باتوجه به زاویه سطح نمونه با سطح مجازی آشکارساز، خصوصیات آشکارساز و فاصله آن‌ها مدل‌سازی انتشار پرتو تا آشکارساز انجام شد.



شکل ۴: انتشار نور در فضای آزاد. dS المان سطح نمونه، dS' المان سطح آشکارساز، n و n' بردار عمود بر سطح نمونه و آشکارساز

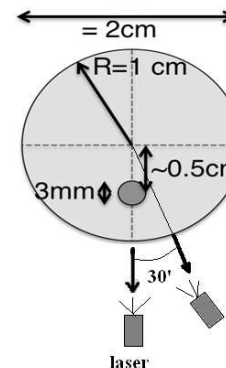
در اندازه‌گیری‌های توموگرافی، شدت‌های فلورسنت و پرتوی لیزر تحریکی به‌طور جداگانه محاسبه شد سپس از هر دو مقدار برای به‌دست آوردن مقدار نرمالیزه‌شده بورت استفاده شد [۲۳]. استفاده از این تقریب وابستگی مرحله بازسازی را به ناهمگنی زمینه و همچنین وابستگی مکانی را به‌طور چشمگیری کاهش داد. برای داشتن مدل توموگرافیک منبع فلورسنت، مدل‌سازی از نمونه در هر ۳۰ درجه حول آن انجام شد.



شکل ۲: تصویر شماتیکی از سیستم تصویربرداری توموگرافی فلورسنت مولکولی

ماده فلورسنت (فلورسنت با پیک تابشی ۶۶۰ نانومتر) به نمونه تحت مطالعه تزریق می‌شود و نمونه بر روی یک صفحه شیشه‌ای به صورت افقی گذاشته می‌شود و توسط منبع لیزر با طول موج مناسب تحت تابش قرار می‌گیرد. لیزر باعث تحریک فلورسنت موجود در نمونه می‌شود و فلورسنت شروع به تابش می‌کند. پرتوی فلورسنت انتشار یافته پس از عبور از فیلتر مناسب که پرتوی لیزر را حذف می‌کند توسط دوربین CCD ثبت می‌شود. CCD قابلیت چرخش ۳۶۰ درجه حول نمونه و تصویربرداری غیر تماسی از نمونه را دارد [۱۴]. با توجه به هندسه دستگاه، هندسه استوانه‌ای برای الگوریتم تعریف شد. نمونه، استوانه‌ای به ابعاد ۵ و به قطر ۲ سانتی‌متر تعریف شد که ساده‌ترین هندسه مشابه موش است. ضریب جذب 0.11 cm^{-1} و ضریب پراکندگی 8 cm^{-1} (که این ضرایب معادل با خصوصیات نوری بافت پستان هستند) در محاسبات در نظر گرفته شد [۱۵].

ماده فلورسنت به صورت استوانه‌ای به قطر ۳ میلی‌متر به‌طور موازی با محور اصلی نمونه و در فاصله ۰/۵ سانتی‌متری از مرکز استوانه تعریف شد. هندسه مورد نظر در شکل ۳ نشان داده شده است.

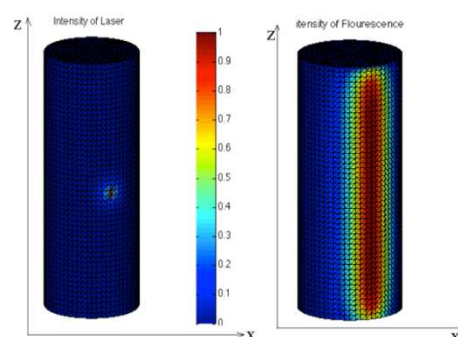


شکل ۳: هندسه نمونه در مختصات استوانه‌ای سامانه تصویربرداری تعیین شده است.

پس از طراحی سامانه مبادرت به نوشتن الگوریتم فوروارد شد.

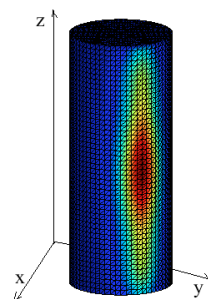
یافته‌ها

مدل‌سازی انتشار پرتوی نور در داخل بافت با استفاده از معادله انتقال تابش انجام شد. مدل‌سازی برای دو پرتوی لیزر و فلورسنت با توجه به موقعیت آن‌ها در هر ۳۰ درجه به‌طور مجزا محاسبه گردید. شکل ۵ نتیجه به‌دست‌آمده از شدت نرمالیزه‌شده فلورسنت و لیزر رسیده به سطح نمونه در موقعیت ۱۸۰ درجه است.



شکل ۵: شدت نرمالیزه‌شده لیزر و فلورسنت رسیده به سطح

همان‌طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود مقادیر شدت فلورسنت در قسمت‌های میانی استوانه همگن و در لبه‌ها کاهش می‌یابد. این امر به این دلیل است که برای استوانه دو سطح دایره‌ای شکل دوطرف در محاسبات لحاظ نمی‌شوند. پس از محاسبه شدت‌ها، تقریب بورت اعمال شد و نتیجه به‌دست‌آمده در شکل ۵ نشان داده شده است.



شکل ۶: شدت رسیده به سطح پس از اعمال تقریب بورت

شکل ۶ مدل‌سازی شدت به‌دست‌آمده با استفاده از تقریب بورت روی سطح نمونه است. مشاهده شد که پس از اعمال تقریب بورت نسبت به حالتی که از این تقریب استفاده نشده بود، میزان PSNR سه‌برابر افزایش یافت. همچنین نتایج به‌صورت مقادیر RMSE و شدت نرمالیزه‌شده زیر منحنی شدت مدل‌سازی شده در جدول زیر در هر ۳۰ درجه آورده شده است.

جدول ۱: ارزیابی کمی الگوریتم نوشته‌شده برای شدت سطحی نسبت به درجه چرخش

زاویه	PSNR (دسی‌بل)	میانگین شدت‌های نرمالیزه‌شده به مقدار بیشینه
۰	۵۰/۹۸۷۰	۰/۰۲۱
۳۰	۵۲/۰۴۳۹	۰/۰۳۳
۶۰	۵۲/۷۸۱۷	۰/۰۴۵
۹۰	۵۵/۱۴۶۸	۰/۰۵۷
۱۲۰	۵۸/۴۹۶۴	۰/۰۷۳
۱۵۰	۶۱/۱۷۸۸	۰/۰۹۶
۱۸۰	۶۳/۳۴۴۹	۰/۰۹۰
۲۱۰	۶۱/۱۷۸۸	۰/۰۹۴
۲۴۰	۵۸/۴۹۶۴	۰/۰۷۲
۲۷۰	۵۵/۱۴۶۸	۰/۰۵۵
۳۰۰	۵۲/۷۸۱۷	۰/۰۴۷
۳۳۰	۵۲/۰۴۳۹	۰/۰۳۳

همچنین از نتایج به‌دست‌آمده از الگوریتم نوشته‌شده و نتایج حاصل از روش عددی در ROI یکسان برای هر دو Mean Error گرفته شد. نتایج مقایسه مدل‌سازی انجام‌شده با روش عددی در هر ۳۰ درجه در جدول زیر آورده شده است.

جدول ۲: ارزیابی کمی الگوریتم نوشته‌شده برای شدت در هر ۳۰ درجه

زاویه آشکارساز با محور Y	RMSE (<۱)	آزمون همبستگی با نتایج الگوریتم
۰	۰/۱۱۶	۰/۹۱۴۳
۳۰	۰/۱۰۵	۰/۹۱۶۰
۶۰	۰/۹۸	۰/۹۱۷۲
۹۰	۰/۱۰۵	۰/۹۲۹۳
۱۲۰	۰/۱۱۳	۰/۹۳۰۸
۱۵۰	۰/۱۱۲	۰/۹۳۴۰
۱۸۰	۰/۱۲۰	۰/۹۴۰۷
۲۱۰	۰/۱۱۲	۰/۹۳۴۰
۲۴۰	۰/۱۰۳	۰/۹۳۰۸
۲۷۰	۰/۱۰۵	۰/۹۲۹۳
۳۰۰	۰/۹۸	۰/۹۱۷۲
۳۳۰	۰/۱۰۵	۰/۹۱۶۰

نتایج به‌دست‌آمده از شدت در سطح نمونه و میزان PSNR به‌صورت تحلیلی با نتایج به‌دست‌آمده از روش عددی با استفاده از آزمون T-test و آزمون همبستگی مورد ارزیابی آماری قرار گرفت. بین میزان PSNR به‌دست‌آمده از سطح نمونه که به‌صورت تحلیلی محاسبه شده بود و نتیجه مشابهی که از روش عددی

این روند افزایشی شدت برحسب افزایش فاصله منبع و آشکارساز در مطالعه انجام شده توسط سابرت [۲۳] مشاهده شد. شدت رسیده به سطح با روش عددی مقایسه شد و در مقادیر PSNR این دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P.value=0/164$). همچنین سطح زیر منحنی شدت رسیده به سطح نمونه در دو گروه مورد بررسی آماری قرار گرفت و اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P.value=0/116$). می توان نتیجه گرفت که در هندسه های ساده مثل استوانه همگن مورد بررسی در این مطالعه نتایج حاصل از روش عددی و تحلیلی یکسان است و استفاده از روش تحلیلی به دلیل زمان محاسباتی کمتر به صرفه تر است. همچنین در بررسی همبستگی بین نتایج دو گروه، همبستگی بیشتر از ۰/۹۲ مشاهده شد. همبستگی بین نتایج تحلیلی حاصل از الگوریتم و روش عددی، نتایج دوتا و همکاران وی [۱۲] را در حل مسئله فوروارد با همبستگی ۰/۹۲ تأیید کرد. با توجه به خطای میانگین ۱۰ درصد به دست آمده در مدل سازی پرتوی فلورسنت و لیزر، این مقدار مشابه میانگین خطای ۵ درصد است که ریپول و همکاران [۱۱] در مدل سازی تنها پرتوی لیزر مشاهده کردند. می توان نتیجه گرفت الگوریتم نوشته شده در این مطالعه به خوبی مدل سازی انتقال پرتو را در ماده انجام می دهد. پیشنهاد می شود با توجه به زمان محاسباتی کمتر روش تحلیلی نسبت به روش عددی برای انجام مرحله فوروارد در هندسه های ساده مثل استوانه ای مورد بررسی در این مطالعه، روش تحلیلی انتخاب مناسب تری است. همچنین می توان از الگوریتم نوشته شده برای مرحله بازسازی نقشه تمرکز فلورسنت داخل ماده استفاده کرد.

به دست آمد، اختلاف معنی داری مشاهده نشد ($P.value=0/164$). همچنین سطح زیر منحنی شدت رسیده به سطح نمونه در دو گروه مورد بررسی آماری قرار گرفت و اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P.value=0/116$). با استفاده از آزمون همبستگی بین نتایج حاصل از روش عددی و تحلیلی این نتایج در همه زوایا همبستگی بالاتر از ۰/۹۱۴ داشتند.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه به مدل سازی انتقال پرتو در داخل بافت پرداخته شد و الگوریتمی براساس حل معادله دیفیوژن در محیط متلب نوشته و اجرا شد. این الگوریتم بر مبنای استفاده از توابع گرین بود و از تقریب بورن برای افزایش SNR و سادگی در محاسبات استفاده گردید و از نتایج به دست آمده PSNR گرفته شد. مقادیر PSNR از ۰ تا ۱۸۰ روند افزایشی داشت و سپس این مقادیر تا ۳۳۰ کاهش می یافت. دلیل این روند این است که به دلیل خارج از مرکز قرار داشتن ماده فلورسنت مورد بررسی (در فاصله ۵/۰ سانتی متری از محور نمونه استوانه ای) در ۱۸۰ درجه موقعیت مکانی منبع فلورسنت نزدیک ترین فاصله را به سطح داشت و در نتیجه بیشترین سیگنال در سطح دریافت می شد.

در مقادیر شدت های میانگین نرمالیز شده به مقدار بیشینه برای مقادیر سطحی از ۰ تا ۱۸۰ افزایش و سپس تا ۳۳۰ مقادیر کاهش یافت. این روند به این دلیل است که در زاویه ۰ درجه لیزر و ماده فلورسنت به یکدیگر نزدیک هستند و توزیع شدت برای آن ها بر روی سطح مشابه می باشد و با نرمالیز کردن شدت فلورسنت به لیزر، شدت میانگین کاهش می یابد. در ۱۸۰ درجه که فاصله لیزر و فلورسنت به ماکزیمم مقدار می رسد، با نرمالیز کردن شدت فلورسنت به لیزر، مقدار میانگین به بیشینه مقدار خود می رسد.

References

1. Ntziachristos V. Fluorescence molecular imaging. Annu. Rev. Biomed. Eng. 2006; 8: 1-33.
2. Paulsen KD, Jiang H. Spatially varying optical property reconstruction using a finite element diffusion equation approximation. Medical Physics 1995; 22: 691.
3. Stuker F. Hybrid imaging: combining fluorescence molecular tomography with magnetic resonance imaging. Diss., Eidgenössische Technische Hochschule DISS. ETH NO. 19664, 2011.
4. Schweiger M, Arridge S. The finite-element method for the propagation of light in scattering media: frequency domain case. Medical Physics 1997; 24: 895.
5. Culver JP, Siegel AM, Stott JJ, Boas DA. Volumetric diffuse optical tomography of brain activity. Optics letters 2003; 28(21): 2061-3.
6. Contag CH, Bachmann MH. Advances in in vivo bioluminescence imaging of gene expression. Annual Review of Biomedical Engineering 2002; 4 (1): 235-60.

7. Liemert A, Kienle A. Light diffusion in a turbid cylinder. II. Layered case. *Optics Express* 2010; 18 (9): 9266-79.
8. Li A, Zhang Q, Culver JP, Miller EL, Boas DA. Reconstructing chromosphere concentration images directly by continuous-wave diffuse optical tomography. *Optics letters* 2004; 29 (3): 256-8.
9. Kienle A, Patterson MS. Improved solutions of the steady-state and the time-resolved diffusion equations for reflectance from a semi-infinite turbid medium. *JOSA A* 1997; 14(1): 246-54.
10. Boas D, O'leary M, Chance B, Yodh A. Scattering of diffuse photon density waves by spherical inhomogeneities within turbid media: analytic solution and applications. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1994; 91(11): 4887-91.
11. Ripoll J, Ntziachristos V, Carminati R, Nieto-Vesperinas M. Kirchhoff approximation for diffusive waves. *Physical Review E* 2001; 64(5): 051917.
12. Dutta J, Ahn S, Li C, Chaudhari AJ, Cherry SR, Leahy RM. In Computationally efficient perturbative forward modeling for 3D multispectral bioluminescence and fluorescence tomography, *Proc. SPIE*, 2008; 69130.
13. Ntziachristos V, Weissleder R. Experimental three-dimensional fluorescence reconstruction of diffuse media by use of a normalized Born approximation. *Optics letters* 2001; 26(12): 893-5.
14. Najafzadeh E, Hejazi M, Reza HM, Rudin M, Stuker F, Shirkavand A. In Development of an algorithm for reducing scatter distribution in fluorescence reflectance images using Wiener filter in Wavelet domain, *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, September 7-12, 2009, Munich, Germany, Springer: 2010; 1869-72.
15. Marjaneh H, Florian S, Divya V, Markus R. Improving the accuracy of a solid spherical source radius and depth estimation using the diffusion equation in fluorescence reflectance mode. *BioMedical Engineering OnLine* 9.
16. Born M, Wolf E. *Principles of optics: electromagnetic theory of propagation, interference and diffraction of light*. Cambridge university press: 1999.
17. Markel VA, Schotland JC. Inverse problem in optical diffusion tomography. I Fourier-Laplace inversion formulas. *JOSA A* 2001; 18(6): 1336-47.
18. Ripoll J, Nieto-Vesperinas M. Index mismatch for diffuse photon density waves at both flat and rough diffuse-diffuse interfaces. *JOSA A* 1999; 16(8): 1947-57.
19. Nieto-Vesperinas M. *Scattering and diffraction in physical optics*. Wiley New York: 1991.
20. Ripoll J, Ntziachristos V. Iterative boundary method for diffuse optical tomography. *JOSA A* 2003; 20(6): 1103-10.
21. Macaskill C, Kachoyan BJ. Iterative approach for the numerical simulation of scattering from one-and two-dimensional rough surfaces. *Applied optics* 1993; 32(15): 2839-47.
22. Stuker F, Ripoll J, Rudin M. *Fluorescence Molecular Tomography: Principles and Potential for Pharmaceutical Research*. *Pharmaceutics* 2011; 3(2): 229-74.
23. Soubret A, Ntziachristos V. Fluorescence molecular tomography in the presence of background fluorescence. *Physics in medicine and biology* 2006; 51(16): 3983.